Aus der ersten Medizinischen Klinik (Charité) der Universität Berlin.
Leiter: Professor Dr. R. Siebeck.

Untersuchungen über Asthma bronchiale

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Klaus Wunderlich

aus Kolberg.

Tag der Promotion: 2. November 1936

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

554

Gedruckt mit Genehmigung
der
medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Priv.-Doz. Dr. Marx

Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Bronchialasthma stellt eine Erkrankung dar, bei der die Vielheit der beteiligten Faktoren erhebliche Schwierigkeiten für das Verständnis macht. Es ist deshalb nötig, zunächst an einzelnen Fällen die Krankheitsfaktoren im möglichst großem Umfange zu erfassen und zu untersuchen, in welchem Verhältnis sie zueinander stehen und in welcher Weise es schließlich zum Bilde der manifesten Erkrankung kommt. Daneben kann aber auch die statistische Betrachtung eines größeren Materials gewisse Aufschlüsse geben, wenngleich die Schwierigkeiten dieses Verfahrens erheblich sind. Wir haben versucht durch eine Zusammenstellung der Asthmakranken, die unsere Klinik in den letzten fünf Jahren aufsuchten, einen gewissen Einblick in die Struktur der Krankheit zu bekommen.

Es handelt sich um insgesamt 144 Kranke, bei denen die Diagnose des echten Bronchialasthmas durch eine längere klinische Beobachtung gesichert war. Die Zahl der Kranken ist gleichmäßig über die einzelnen Jahre verteilt. (1931 = 25 Kranke, 1932 = 25 Kranke, 1933 = 32 Kranke, 1934 = 26 Kranke, 1935 = 36 Kranke). Von diesen wurden 41 im asthmatischen Anfall in die Klinik gebracht. Die Mehrzahl der anderen Kranken kam wegen Verschlimmerung der Beschwerden in der letzten Zeit.

Die Verteilung auf die Geschlechter ergab ein geringes Ueberwiegen der Männer mit 54,2% gegenüber 45,8% Frauen, wie das auch in anderen Statistiken, so von K ä m m e r e r (56,6% Männer, 43,4% Frauen) beobachtet wurde. Bei unserem Material ist diesem Unterschied keine größere Bedeutung zuzumessen, da die Gesamtzahl der männlichen Patienten der Klinik die der weiblichen stets deutlich überwog, was seinen Grund in der Eigenart der sozialen Versicherungsmaßnahmen hat.

Für die Beurteilung ist zunächst das A l t e r der Kranken wichtig; denn wir wissen, daß jugendliche Asthmakranke anders zu beurteilen und zu behandeln sind, als Kranke der höheren Altersstufen, schon deshalb weil im Alter die Mitbeteiligung des Kreislaufes eine wichtige Rolle spielt. Das Durchschnittsalter der Kranken, die die Kli-

nik aufsuchten, betrug für sämtliche Patienten 41,6 Jahre, dabei bestand eine erhebliche Streuung: der jüngste Kranke war 10 Jahre, der älteste 74 Jahre alt. Aus diesen Zahlen sind keine direkten Schlüsse möglich, da die Kranken nach ganz verschiedener Krankheitsdauer in unsere Behandlung kamen. Es kann gerade für das Material einer Großstadtklinik als typisch angesehen werden, daß die Kranken erst nach längerer Krankheitsdauer und nach der Inanspruchnahme mehrerer Aerzte in die Klinik kommen. Im Krankenmaterial unserer Klinik überwiegen jedenfalls die Kranken mit längerer Vorgeschichte und mit dem Hinzutreten von Komplikationen bei weitem die frischen Krankheitsfälle. Das Asthmaleiden bestand bei unserem Kranken im Durchschnitt bei der Einlieferung seit fünf bis acht Jahren. Wir haben deshalb den Zeitpunkt der ersten Erkrankung aus den Vorgeschichten festgestellt. Dabei ergibt sich ein starkes Ueberwiegen des mittleren Alters von 30 bis 40 Jahren. Von unseren Kranken war bei 45 der erste Anfall im Alter von 10 bis 30 Jahren, bei 48 zwischen 30 und 40 Jahren und bei 51 zwischen 40 und 74 Jahren aufgetreten. Diese Zahlen erscheinen auffällig, da man zumeist ein Ueberwiegen des jugendlichen Alters annimmt. (Klewitz). Es ist jedoch ebenso bekannt, daß auch noch jenseits des sechzigsten Lebensjahres ein echtes Bronchialasthma beginnen kann. Nach unseren Zahlen muß angenommen werden, daß nur $\frac{1}{3}$ der Krankheitsfälle im jugendlichen Alter beginnt.

Zur Frage der genotypischen Bedingtheit der Erkrankung pflegt man zumeist die Familienanamnese, wie sie von den Kranken oder den nächsten Angehörigen erhoben wird, heranzuziehen. Von unseren 144 Kranken gaben 32, daß entspricht 22,2%, an, daß in ihrer Familie und in der direkten Aszendenz Bronchialasthma selbst vorgekommen sei. 8 weitere Kranke wußten von Urticaria und Ekzem, 3 weitere von Heuschnupfen in der Familie zu berichten. Unsere Zahlen liegen demnach etwas niedriger, als sie sonst in der Literatur angegeben werden. So berichtet Klewitz von 35%, Kämmerer von 36% Adkinson gar von 48% von Asthmaerkrankungen in der direkten Ascendenz der Asthmatiker. Auch Blum nimmt eine erbliche Belastung bei 50% der Kranken an, wobei er freilich außer den sicher allergischen Erkrankungen noch den schwer umgrenzbaren Begriff des Arthritismus mit heranzieht.

Wie Curtius gezeigt hat, sind derartige Zahlen nur mit größter Reserve für die Frage der Erbbedingtheit zu verwerten. Er fand bei der Durchuntersuchung eines großen neurologischen Materials, daß 25,7 % der nächsten Verwandten ebenfalls an neurologischen Störungen litten, während die Befragung der Probanten nur bei 0,6% eine Belastung mit Nervenerkrankungen ergeben hatte. Im Vergleich zu diesen Zahlen ist die anamnestisch erhobene Belastung bei unseren Kranken mit 30% als relativ hoch anzusehen. Es ist jedoch anzunehmen, daß eine direkte Untersuchung der Sippen unserer Asthmakranken eine noch wesentlich höhere Belastung ergeben würde, ist doch nach der Untersuchung von Curtius schon in der Normalbevölkerung mit einer Belastung von etwa 15 % mit allergischen Störungen zu rechnen. Derartige Sippenuntersuchungen liegen beim Bronchialasthma bislang unseres Wissens nicht vor.

Eine besondere Rolle spielt im Asthmaproblem von jeher die Frage der Auslösung der Anfälle, wobei die Forschung der letzten Jahre das Problem der Ueberempfindlichkeit in den Vordergrund gerückt hat. Die Exposition der Kranken kann schon durch den Beruf gegeben sein. Wir haben deshalb zunächst die Berufe unserer Patienten zu betrachten. Den größten Prozentsatz stellen in unserem Material die Hausfrauen mit 46 = 32 %, dabei handelt es sich, was wichtig sein dürfte, bei der sozialen Schichtung der Charitékranken fast ausschließlich um Frauen, die ihren Haushalt selbst ohne Hilfe versorgen, demnach also reichlich mit Reinigungsarbeiten beschäftigt und der Staubeinatmung ausgesetzt sind. Einen weiteren erheblichen Anteil stellen mit 27 = 18,7 % die Büroangestellten, bei denen auch Aufenthalt in geschlossenen Räumen und die Möglichkeit der Staubeinatmung angenommen werden kann. 6 weitere Fälle von Kaufleuten müssen dieser Gruppe wohl noch zugerechnet werden. 5 Fälle betrafen Schüler, je 4 waren Maurer, Werkmeister und Schneider. Der Rest von 38 Fällen verteilt sich gleichmäßig auf eine große Reihe von Berufen: Fliesenleger, Schlosser, Tischler, Straßenfeger, Arbeiter, Lehrer, Aerzte, Technische Assistentinnen, Krankenpfleger, Diplomingenieure, Maschinenführer, Lokomotivführer, Schofför, Kutscher, Landwirt, Gärtner, Konditor, Fleischer, Wachtmeister, Offiziere. Wir finden also in unserem Material kein besonderes Ueberwiegen der Staubgewerbe: wie Bäcker, Müllkutscher, Straßenfeger.

Die Angaben der Kranken selbst über die Auslösung ihrer Anfälle sind naturgemäß nur mit großer Einschränkung zu verwerten, da die Intelligenz der Kranken, ihre Fähigkeit zu beobachten, zu berücksichtigen sind. Für die Entstehung des ersten Anfalles gaben uns 47 Kranke (= 33 %) an, daß er nach einer Erkältung der oberen Luftwege aufgetreten sei. Kämmerer findet in 56%, Gram sogar in 69% in der Vorgeschichte des ersten Anfalles eine infektiöse Erkrankung der oberen Luftwege. Ohne daß wir die Bedeutung eines derartigen Infektionsfaktors leugnen möchten, müssen wir doch darauf hinweisen, daß die Mehrzahl der Kranken kaum imstande sein dürfte, zu unterscheiden zwischen dem Bilde einer exogenen Infektion und dem des ersten Schubes der Asthmaerkrankungen; denn wir wissen, daß die Schwellung der Schleimhäute mit der vermehrten Sekretion ein Teil des Asthmaanfalles oder ein Aequivalent darstellen kann, das freilich von den Kranken nicht so deutlich erlebt wird wie die Atemnot. Nur die Hälfte unserer Kranken war in der Lage, auf Befragen Auskunft über eine Auslösung der Anfälle zu geben. Am häufigsten erhielten wir dabei die Angaben (in 24 Fällen), daß seelische Erregungen, Aerger, Konflikte die Ursache des Anfalles seien. Weitere 13 Kranke schuldigten das Wetter als eigentliche Ursache an. Eine Wetterfühligkeit ist freilich bei der großen Mehrzahl aller Kranken festzustellen, wenn auch eine statistische Erfassung dessen auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Eine Ueberempfindlichkeit gegen Nahrungsmittel wurde in 23 Fällen angegeben, nur in 2 Fällen gegen Eier, sonst in je einem Fall gegen: Fische, Gebratenes, Zwiebeln, Gänsefleisch, Erdbeeren, Obst, fettige Speisen, Leinöl, Malzbier. Eine Empfindlichkeit gegen Staub gaben weitere 23 Kranke an. Je ein Kranker gab eine Ueberempfindlichkeit gegen Schweißgeruch, Brom und Antipyrin an. 5 Frauen gaben eine besondere Bevorzugung an den Tagen der Menstruation für ihre Anfälle an. Bedeutungsvoll scheint uns nun, daß eine Ueberempfindlichkeit vorwiegend der jüngeren Altersgruppe bis 45 Jahre angegeben wurde, während in der höheren Altersstufe von 45 bis 74 nur 8 Kranke eine Empfindlichkeit anzugeben wußten.

Wie verhält sich nun das Ergebnis der Hauttestung zu diesen anamnestisch gewonnenen Angaben?

Aus äußeren Umständen wurden nur die Hälfte unserer Kranken (72) mit Hilfe der Cutanproben untersucht. Die Testung wurde in der

typischen Weise an die Rückenhaut vorgenommen. Es wurden jedesmal 12 verschiedene Lösungen verwendet: Staub, Hammelfleisch, Rindfleisch, Eiweiß, Milch, Schafwolle, Baumwolle, Bettfedern, Katzenschuppen, Hundeschuppen, Weizenmehl und Roggenmehl. Außer diesen jedesmal angewandten Lösungen wurden noch Extrakte von Stoffen verwandt, die anamnestisch im Zusammenhang mit den Kranken standen. Die Extrakte wurden im Laboratorium der Klinik selbst hergestellt. Zweifelhafte Fälle wurden wiederholt untersucht, das Ergebnis wurde nach 15 Minuten abgelesen. Als positiv wurde bezeichnet, wenn bald nach der Einspritzung ein Erythem entstanden und nach 15 bis 20 Minuten die Quaddel Ausläufer bekam. Bei diesem Vorgehen erwiesen sich unter unseren Kranken 93,3% als besonders empfindlich gegen die eine oder die andere Lösung. Unsere Zahlen liegen demnach höher als bei manchen anderen Autoren (K l e w i t z fand in 60% der Fälle eine positive Cutanreaktion, O t t o 79%). Wie zu erwarten stand, war die Empfindlichkeit der jüngeren Altersgruppe wesentlich größer, als die der älteren Gruppe. Bei unseren Kranken von 10 bis 45 Jahren fanden wir 76 mal, bei der Gruppe von 45 bis 74 Jahren nur 39 mal eine positive Hautreaktion. Dabei ist eine Reihe von unspezifischen Faktoren zu berücksichtigen, zumal die physikalischen Veränderungen des Hauptorganes im höheren Alter die Reaktionbereitschaft mitbestimmen können. Am häufigsten beobachteten wir eine Hautreaktion bei Staubextrakten (in 41 Fällen), relativ häufig bei Uebereinstimmung zwischen dem Ergebnis der Cutireaktion und den anamnestischen Angaben. Eine derartig geringe Uebereinstimmung zwischen dem objektiven Testbefund und den Angaben der Kranken kann seine Ursache in der mehr oder weniger größeren Aufmerksamkeit und Selbstbeobachtungsgabe der Kranken haben. Wir haben jedoch immer wieder beobachtet, daß auch bei sehr kritischen und intelligenten Kranken, die den Mechanismus ihres Asthmaanfalles genau angeben konnten, die Hauttestung ein anderes und unerwartetes Ergebnis hatte. Es muß dabei betont werden, daß es noch fraglich erscheint, wie weit die mit der Intracutaninjektion festgestellte Ueberempfindlichkeit der äußeren Haut auf eine allgemeine Ueberempfindlichkeit des ganzen Organismus und besonders der Atemwege bezogen werden kann.

Was die U n t e r s u c h u n g s b e f u n d e bei unseren Asthmakranken betrifft, so wurde in 63 Fällen, also fast bei der Hälfte, ein

deutliches Emphysem gefunden (erschlossen aus der Form des Thorax, dem Ergebnis der Perkussion und des Röntgenbildes), das den Anfall selbst überdauerte. Wichtig ist hier wieder die Verteilung auf die Altersgruppe. So fanden wir in der ersten Altersgruppe von 10 bis 30 Jahren 4 mal, zwischen 31 und 40 Jahren 60 mal und zwischen 51 und 74 Jahren 43 mal ein deutliches Emphysem. Dabei ist zu berücksichtigen, daß bei den älteren Kranken zumeist eine längere Dauer des Asthmaleidens anzunehmen ist. Den gleichen Einfluß des Alters sehen wir bei den Störungen des Kreislaufes. Wir haben dabei die Verbreiterung der Herzsilhouette, die im Elektrokardiegramm kenntlichen Veränderungen des Myokards und die Zeichen der Dekompensation (Zyanose, Leberschwellungen und Oedeme) zusammengefaßt. Im ganzen hatten von unseren Kranken 50 (= 35%) deutliche Zeichen einer Kreislaufbeteiligung. Wie die Tabelle zeigt ist auch hier der Einfluß des Alters deutlich. Der Blutdruck war bei der Mehrzahl der Kranken im Bereich der Norm, nur bei 32 Kranken (= 22%) fand sich eine Erhöhung. In der ersten Altersgrupppe von 10 bis 30 Jahren fanden wir in 7 Fällen eine Blutdruckerhöhung, in der zweiten Altersgruppe von 31 bis 40 Jahren in 5 Fällen und in der dritten Altersgruppe von 41 bis 74 Jahren in 20 Fällen eine deutliche Blutdruckerhöhung.

	von: 10—30 Jahren	31—40 Jahren	41—74 Jahren
Emphysem	4	16	43
Kreislaufbeteiligung krankhaft verändertes	7	4	39
Elektrokardiogramm	4	2	14
erhöhten Blutdruck	7 (über 125) mm	5 (über 135) mm	20 (über 145) mm

Bei der Untersuchung des Sputums wurde bei 7 Kranken Curschmannsche Spiralen, bei 10 Kranken Charcot-Leydensche Kristalle gefunden. Eine Eosinophilie fand sich in fast jedem untersuchtem Sputum. Dabei ließ sich eine besondere Beziehung zu den übrigen klinischen Symptomen nicht erkennen.

Wir haben weiter die Durchschnittswerte der Blutbilder der 142 Kranken berechnet. Wie die Tabelle zeigt, sind mit Ausnahme der Eosinophilien die Prozentzahlen der übrigen weißen Zellen durchaus normal, auch die absoluten Zahlen lassen keine Abweichung von der Norm erkennen. Dagegen sind die Eosinophilen Leukozyten stark vermehrt. Der Durchschnittswert unseres gesamten Materials ergab 8,2% und absolut 734 Zellen, nur 26 Kranke (= 18,3%) hat normale Zahlen der Eosinophilen bis 200 im mm^3, bei 65 Kranken lagen die Zahlen zwischen 200 und 600 Zellen, bei weiteren 22 zwischen 600 und 900, bei 29 Kranken schließlich fanden wir exzessive Eosinophilie von 900 bis 13 700 Zellen im mm^3. Wir können aus diesen Zahlen ersehen, daß die Eosinophilie des Blutes zu den konstantesten Befunden bei den Asthmakranken zu rechnen ist, während das weiße Blutbild im übrigen nicht verändert ist, auch keinerlei Linksverschiebung erkennen läßt.

	Basophile	Eosinophile	Myelozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Gr. Monozyten
Durchschnittswert der Blutbilder in „%“	0,4	8,2	0,0	0,1	4,3	56,7	24,5	5,8
Durchschnittswert der Blutbilder in „absoluten Werten“	24	734	0	16	324	4027	1924	455

Da wir beim Bronchialasthma nicht über ein einzelnes sicheres Heilmittel verfügen, sondern eine große Zahl von verschiedenartigen therapeutischen Maßnahmen der Eigenart des Einzelfalles anpassen müssen, lassen sich für die Behandlung statistische Angaben kaum verwerten. Es kommt hinzu, daß die Behandlungsweise unserer Kranken im Laufe der letzten 5 Jahre durch einen mehrmaligen Wechsel des Direktors der Klinik sehr verschieden gewesen ist. Für die Behandlung des Anfalls selbst wurde in unserer Klinik in den ersten Jahren vielfach Felsol verwendet, während wir in den letzten Jahren das Asthmolysin und Adrenalin häufiger angewendet haben. Wir haben weiter Ephetonin und Jodkali verwendet und damit gerade bei

älteren Kranken sehr gute Erfolge gesehen. In den letzten zwei Jahren haben wir dann das Euphyllin häufig angewendet, das besonders als Supporsitorium ausgezeichnet wirken kann, zugleich haben wir die Diät der Kranken besonders berücksichtigt und glauben mit einer energischen Entwässerung und einer streng salzarmen Trockenkost die Anfallsbereitschaft der Kranken herabmindern, die katarrhalischen Erscheinungen der oberen Luftwege schneller zur Abheilung bringen zu können.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Siebeck für die Anregung zu diesem Thema und Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Marx für die freundliche und tatkräftige Unterstützung, die ich jederzeit bei ihm gefunden habe, meinen gehorsamsten Dank aussprechen.

Literatur.

1. Hugo Kämmerer: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Bergmann, München 1934.
2. Klewitz: Das Bronchialasthma. Theodor Steinkopf, Dresden 1928.
3. Adkinson: Genetics 5, 1920.
4. Robert Blum: Abhandlung erschienen in der „Medizinischen Klinik", Seite 568/1934.
5. Curtius: Familienanamnese und Familienforschung. „Münchener Medizinische Wochenschrift" Seite 582/1931.
6. Otto: „Aerztliche Fortbildung", 29, 37—43/1932.

Lebenslauf.

Ich, Klaus Hans Daniel Wunderlich, wurde am 7. August 1911 zu Köln am Rhein als zweiter Sohn des Majors Hanns Wunderlich und seiner Ehefrau Frida, geb. Nerger, geboren. Nach beendeter Volksschulausbildung wurde ich Schüler des Dom- und Real-Gymnasiums zu Kolberg und erhielt am 21. März 1930 das Reifezeugnis.

Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin für die beiden ersten Semester an der Universität Freiburg. Das dritte Semester verbrachte ich in Innsbruck und bestand nach dem Studium zweier Semester in Rostock hier die ärztliche Vorprüfung. Das sechste Semester studierte ich in Innsbruck, das siebente in Graz, das achte und neunte in Greifswald. Dort wurde ich vom 1. November 1934 bis 12. April 1935 als Freiwilliger mit der Waffe ausgebildet und am 12. April als Sanitätsoffiziersanwärter ins Reichsheer übernommen. Das zehnte Semester belegte ich während meiner Dienstzeit. Das elfte Semester studierte ich als Angehöriger der Militärakademie in Berlin. Hier beendete ich mein Medizinstudium am 31. Oktober 1935 mit der ärztlichen Staatsprüfung.

Darauf war ich als Unterarzt zur Ableistung des praktischen Jahres sechs Monate an die Erste Medizinische Klinik der Charité in Berlin kommandiert. Seit dem 1. Mai praktiziere ich an der Universitäts-Hautklinik zu Berlin.

Die vorliegende Dissertation fertigte ich im Winter und Frühjahr 1936 in der Ersten Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin unter Leitung des Oberarztes Dr. Marx an.